

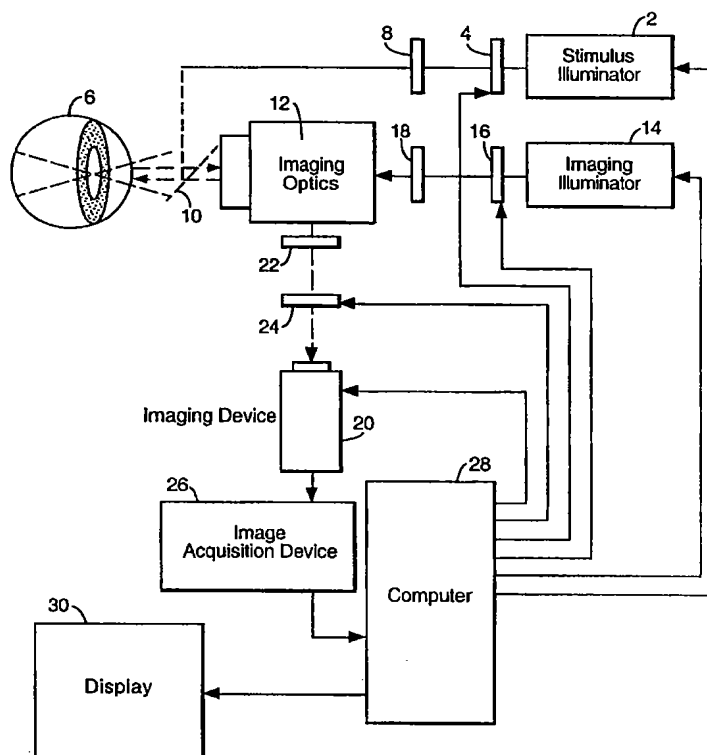


INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61B 3/12	A1	(11) International Publication Number: WO 00/06015 (43) International Publication Date: 10 February 2000 (10.02.00)
(21) International Application Number: PCT/IL99/00418 (22) International Filing Date: 29 July 1999 (29.07.99) (30) Priority Data: 125614 31 July 1998 (31.07.98) IL (71)(72) Applicant and Inventor: GRINVALD, Amiram [IL/IL]; Weizmann Institute of Science, Meonot Wix 1, 76100 Rehovot (IL). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): NELSON, Darin [IL/IL]; Meltzer Street 1/15, 76285 Rehovot (IL). (74) Agent: WOLFF, BREGMAN AND GOLLER; P.O. Box 1352, 91013 Jerusalem (IL).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>

(54) Title: NON-INVASIVE IMAGING OF RETINAL FUNCTION**(57) Abstract**

The invention provides a system for imaging reflectance changes, intrinsic or extrinsic fluorescence changes of a retina (6) due to retinal function, including an imaging illuminator (14) for illumination of the retina (6); a retina-stimulating illuminator (2) for inducing a functional response; an imaging device (20) receiving light from the retina (6) via retinal imaging optics (12); image acquisition means (26) for digitizing and storing images received from the imaging device (20), and a computer (28) for controlling the operation of the system and for processing the stored images to reveal a differential functional signal corresponding to the retina's function.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2002-521115
(P2002-521115A)

(43)公表日 平成14年7月16日(2002.7.16)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 B 3/12		G 0 6 T 1/00	2 9 0 Z 5 B 0 5 7
G 0 6 T 1/00	2 9 0	A 6 1 B 3/12	E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21)出願番号 特願2000-561875(P2000-561875)
(86) (22)出願日 平成11年7月29日(1999.7.29)
(85)翻訳文提出日 平成13年1月31日(2001.1.31)
(86)国際出願番号 P C T / I L 9 9 / 0 0 4 1 8
(87)国際公開番号 W O 0 0 / 0 6 0 1 5
(87)国際公開日 平成12年2月10日(2000.2.10)
(31)優先権主張番号 1 2 5 6 1 4
(32)優先日 平成10年7月31日(1998.7.31)
(33)優先権主張国 イスラエル (I L)

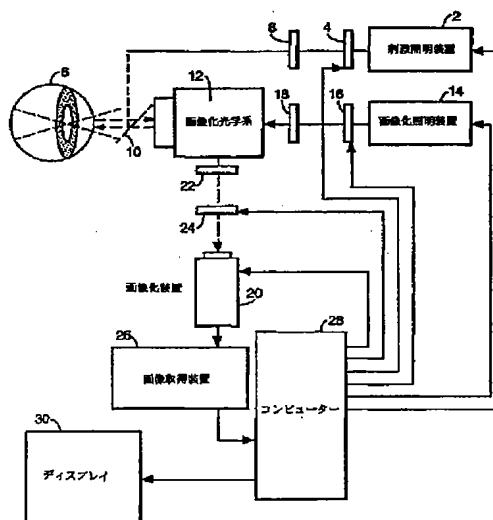
(71)出願人 グリンヴァルド, アミラム
イスラエル リホヴォット 76100 ミオ
ノット ウィックス 1 ワイズマン イン
スティチュート オブ サイエンス
(72)発明者 グリンヴァルド, アミラム
イスラエル リホヴォット 76100 ミオ
ノットウィックス 1 ワイズマン イン
スティチュート オブ サイエンス
(72)発明者 ネルソン, ダリン
イスラエル リホヴォット 76285 メル
ツァーストリート 1/15
(74)代理人 弁理士 遠山 勉 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法

(57)【要約】

本発明は、網膜機能に起因する、網膜(6)の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであって、網膜(6)を照明する画像化照明装置(14)と、機能的応答を誘導する網膜刺激照明装置(2)と、網膜画像化光学系(12)を介して網膜(6)から光を受光する画像化装置(20)と、前記画像化装置(20)から受信した画像をデジタル化して、蓄積する画像取得手段(26)と、該システムの動作を制御するとともに、前記蓄積された画像を処理して、網膜の機能に対応する示差機能信号を表すコンピューター(28)と、を含むシステムを提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであって、

前記網膜を照明する画像化照明装置と、
機能的応答を誘導する網膜刺激照明装置と、
網膜画像化光学系を介して前記網膜から光を受光する画像化装置と、
該画像化装置から受信した画像をデジタル化して、蓄積する画像取得手段と、
該システムの動作を制御するとともに、前記蓄積された画像を処理して、前記網膜の機能に相当する示差機能信号を表すコンピューターによる手段と、
を含むシステム。

【請求項2】 前記刺激照明装置と前記網膜間の光路に配置されるフィルターをさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項3】 前記網膜刺激照明および前記画像化照明を部分的に共通する光路を通して前記網膜に衝突させる照明結合光学系をさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項4】 前記コンピューターによる手段の出力装置に接続されるディスプレイをさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項5】 前記刺激照明装置および／または前記画像化照明装置はそれぞれ、前記網膜の照明の制御を行うシャッターを含む、請求項1記載のシステム。

【請求項6】 網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化する方法であって、

安定した光源からの光で網膜を照明するステップと、
照明された前記網膜の画像を画像化し、記録して、基準画像を形成するステップと、
機能信号の誘導に適した波長を有する光で、前記網膜を照明するステップと、
前記機能信号の誘導後または誘導中に、前記網膜の画像を画像化し、記録するステップと、
前記信号の測定に適した波長を有する光で、前記網膜を照明するステップと、

前記基準画像および応答画像の示差分析を行うステップと、
を含み、これらによって前記網膜機能に相当する示差機能信号を表す、方法。

【請求項7】 複数の基準画像を取得するステップと、
該複数の画像の少なくともいくつかを平均化して、単一条件ブランク画像を形成するステップと、
をさらに含む、請求項6記載の方法。

【請求項8】 複数の応答画像を取得するステップと、
該複数の画像の少なくともいくつかを平均化して、単一条件応答画像を形成するステップと、
を含む、請求項6記載の方法。

【請求項9】 前記単一条件ブランク画像および前記単一条件応答画像は、
示差分析を受けて、示差画像を生成する、請求項7および8記載の方法。

【請求項10】 前記網膜を電位感受性プローブとしての役割を果たす蛍光化合物で標識するステップをさらに含む、請求項6記載の方法。

【請求項11】 前記網膜における反射率の変化、または内因性または外因性の蛍光の変化の記録に適した波長で、前記網膜を照明するステップをさらに含む、請求項10記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法に関する。

【0002】

発明の背景

変性網膜疾患によっては、現在の非機能的診断画像化技術によって検出可能な網膜組織の変化が起こる前であっても、網膜の機能が変化するものがある。緑内障では、患者が病変の症状または視力の低下に気付く前であっても、例えば網膜軸索突起の50%までが変性しうる。現行の診断技術における部分的な制約により、米国だけでも3,000,000人を越える患者が、現在診断が確定しなかったための治療可能な視力低下の犠牲者であると推定される。

【0003】

眼底写真、蛍光血管造影法、および網膜断層撮影等、現在一般的な眼科診断画像化技術は、網膜機能の状態を直接明らかにするものではない。眼底写真は、例えば、出血、硬質黄色滲出物、「銀色」または「銅色」血管混濁化、「綿花状」白斑、および網膜の浮腫または酸素欠乏による網膜白化に起因する、網膜の静止呈色における異常を検出する。これらは、機能的欠陥と相関しているが、網膜自体の機能的に完全な状態を明らかにするものではなく、また、病変自体が確立された後しばらくたってからでないと明らかにならない場合がある。同様に、フルオレセインおよびインドシアニングリーン等、注入されるプローブによる、網膜の微小血管網の蛍光標識パターンによる蛍光血管造影は、網膜機能について間接的な情報しか提供しない。蛍光血管造影が直接明らかにするのは、網膜脈管構造における欠陥であり、これは、特定の機能的欠陥に相関するが、特定の機能的欠陥の後に続いて発生することが多い。最後に、網膜断層画像化は、網膜軸索突起数の減少による解剖学的構造の変化を明らかにすることができるが、ここでも、この技術は、網膜自体の機能的に完全な状態に対しては反応を示さない。

【0004】

しかし、本発明を用いて、網膜の機能的に完全な状態を直接測定することがで

きる。本発明は、非侵襲的に、あるいは特別に意図された蛍光プローブで網膜を標識した後に、網膜の光学的性質における電氣的活性依存性変化を検出するよう意図される。これらの活性依存性変化は、可視光に対する局所網膜応答性に直接関連する。本発明では、2つのモード：内因性信号モードおよび蛍光信号モードのどちらかで網膜機能を測定する。

【0005】

内因性信号モードは、網膜の本来の属性から生じる多数の機能的光信号のいずれか1つに依存する。機能している網膜は照明により、血流、血液酸素付加、網膜軸索突起からの光散乱、網膜色素上皮からの光散乱および／または色素白化、および桿状体または円錐体の光色素白化を含むこれらに限定されない、多くの生理学的パラメーターの変化により、反射率が変化する。このため、網膜自体が、多くの異なる波長および多くの異なる時間経過と共に発生する、光学的に測定可能な機能信号の豊かなソースを提供する。

【0006】

本発明による方法が蛍光信号モードで行われる場合、まず当該網膜を、蛍光電位感受性プローブで標識することがある。このようなプローブは、網膜神経単位の膜に結合し、プローブが結合した神経単位の膜を横切る電界に応じて、その蛍光属性を変化させる（一定の照明下でより多いまたはより少ない光を放射する、またはスペクトル属性をシフトさせる）化合物である。神経単位が活動中であるとき、膜内外の電界が変化するため、このような蛍光電位感受性プローブを用いた光測定は、網膜の活動を直接検定する手段を提供する。あるいは、NADH等内因性蛍光発色団に適した励起および放出波長を選択することで、蛍光信号を測定してもよい。

【0007】

いずれのタイプの機能的光信号の大きさも、休止している網膜の光学的性質の影響を受ける。光は、活動中の網膜組織と照明装置または検出器の間に介在する著しく不透明なすなわち光を散乱する組織を通過しなければならない。これは機能信号をいくらか変調させ、該機能信号の変調により、網膜の光学的性質における静的な異常も明らかにすることができる。

【0008】

休止している網膜と活動中の網膜との反射率の相違、または休止している網膜からとられた蛍光画像と活動中の網膜からとられた蛍光画像との相違は、示差画像として符号化することができる。該示差画像において、輝度の差は、完全に機能的活動に起因するものであり、あたかも光学的に明らかな網膜異常が濾し出されるようなものである。双方のタイプの情報は、臨床的に妥当なものである。

【0009】

本発明が測定する反射率／蛍光における機能的変化は、しばしば画像化装置が受光する光全体の0.1%未満と、極めて小さい場合がある。このような反射率における小さな変化は、高いバックグラウンドレベルの反射光または蛍光に対して発生する場合には明瞭ではないため、機能の光学的画像化は従来、眼科診断情報を表すのに用いられていなかった。

【0010】

網膜の反射率（画像形式ではなく、ポイント毎に測定される）における機能的変化を用いて、網膜の健康状態を表すよう設計された装置が、米国特許第5,485,229号に開示されている。この従来技術による発明は、この場合、予め観察された、網膜神経線維層における活動中の軸索突起において発生する光散乱変化という現象のみを用いる。しかし、本発明は、いくつかの点においてこの従来技術の装置とは異なり、該装置を改良するものである。従来技術に対する1つの重要な改良は、1つの信号タイプおよび画像化波長に制限される従来技術とは反対に、複数波長における複数タイプの機能信号を記録し、評価するといった本発明の適合性である。相違の第2のポイントは、本発明は同時に数十万から数億の網膜のポイントを画像化することであり、従来技術の単一ポイントでの分析を改良する。第3の主要な相違は、本発明を機能的網膜信号に対する示差画像分析に適用することである。

【0011】

本発明による機能信号を明らかにするための示差画像分析は、画像の変動しない部分を考慮から排除することで、経時にわたり、また網膜表面全体にわたって、代謝的に誘導される反射率またはプローブ蛍光における変化を選択的に強調す

るという点において、網膜の臨床的画像化における使用に関して新規である。偏狭血管における造影剤の網膜への流入量の一時的なパターンによる従来技術の方法は、米国特許第5,150,292号に記載されており、これは、ここに概略した画像分析技術のいくつかの態様を共有している。しかし、上記特許の方法は、本発明が特に設計されるようには、機能的網膜信号を明らかにすることができない。

【0012】

発明の概要

したがって、本発明によれば、網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであって、網膜を照明する画像化照明装置と、機能的応答を誘導する網膜刺激照明装置と、網膜画像化光学系を介して網膜から光を受光する画像化装置と、前記画像化装置から受信した画像をデジタル化して、蓄積する画像取得手段と、該システムの動作を制御するとともに、前記蓄積された画像を処理して、網膜の機能に相当する示差機能信号を表すコンピューターによる手段と、を含むシステムが提供される。

【0013】

本発明は、網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化する方法であって、安定した光源からの光で網膜を照明するステップと、照明された網膜の画像を画像化し、記録して、基準画像を形成するステップと、機能信号の誘導に適した波長を有する光で、網膜を照明するステップと、機能信号の誘導後または誘導中に、網膜の画像を画像化し、記録するステップと、信号の測定に適した波長を有する光で、網膜を照明するステップと、前記基準画像および応答画像の示差分析を行うステップと、を含み、これらによって網膜機能に相当する示差機能信号を表す方法をさらに提供する。

【0014】

次に、より完全に理解できるように、添付の例示的な図を参照して特定の好ましい実施形態に関して、本発明を説明する。

【0015】

ここで、特に図を詳細に参照して、図示される詳細は、例としてかつ本発明の

好ましい実施形態の論考を説明する目的のためだけのものであり、本発明の原理および概念的態様の、最も有用でありかつ理解しやすい説明であると考えられるものを提供するために、提示されることを強調しておく。この点に関して、本発明の構造的詳細は、本発明の基本的な理解に必要である以上詳細には示さず、説明は図面と共に、本発明のいくつかの形態をどのように実際に実施しうるかを当業者に明らかにするものである。

【0016】

好ましい実施形態の詳細な説明

図1には、刺激照明装置2が示されており、該刺激照明装置2は、可視ターゲットを制御可能に表示するコンピューターモニターまたは他の任意の表示装置により構成してもよい。シャッター4を照明装置2と被検者の眼の網膜6の間の視線上に配置してもよい。照明装置2のディスプレイは、継続期間、タイミング、波長、パターン、および強度に関して制御される。光の波長をより精密に制御するために、光波長フィルター8を刺激画像と眼の間に配置してもよい。画像は、眼と（眼病用の）画像化光学系12の間に配置される部分反射鏡10により、網膜6に運ばれる。あるいは、刺激照明を、画像化光学系12自体により網膜6に運んでもよい。明らかに、画像を取得するための照明と同様に、全視野網膜刺激装置としても使用される画像化照明装置14を含め、他の刺激照明手段も、実質的に同一タイプの機能的網膜の画像化に必要な視覚的刺激を発生することができる。

【0017】

画像化照明装置14は、高速のコンピューター制御可能シャッター16により制御される、網膜6に光を入射するものであって、安定したフラッシュランプであってもよく、または、安定した光源（例えば、白熱ハロゲン灯、または安定したアーク灯）から照明を提供してもよい。安定した照明は、生物学的な系を画像化する場合に、良好な機能信号を得るために重要である。これは、そうでなければ、光源自体の強度の不安定性により小さな信号が失われてしまうことがあるためである。

【0018】

画像化照明光は、画像化装置20により検出可能な任意所望の波長または波長の組み合わせになるように、または蛍光測定の場合には、用いられている電位感受性蛍光プローブの励起に適した波長になるように、フィルター18により濾光される。複数の異なる波長の照明を経時にわたり選択する必要がある用途には、コンピューター制御されるモノクロメーター (monochromometer) またはフィルターホイールを、固定波長フィルター18の代わりに用いることが可能である。すべての場合において、照明のタイミングは、コンピューター制御の対象となりうる。

【0019】

また、網膜を照明または刺激するために用いられる光と同様に、網膜6から出る光も濾光するために、フィルター22を導入する必要がある場合がある。これが重要である場合は、少なくとも2つある。内因性信号モードにおいて、網膜がある波長で刺激され、同時に別の波長で画像化される用途の場合、フィルター22を画像化装置20の直前に配置することが望ましく、このフィルターは、画像化波長を通過させる一方で、刺激のための光の反射光を取り除く。蛍光信号モードでは、励起波長の反射光を取り除く一方で、放出波長の光が画像化装置20を通過するように、網膜の後に濾光する必要がある。

【0020】

複数の波長における複数の信号タイプの記録および評価に対する本発明の適合性は、高速信号（ミリ秒のオーダーの）である、軸索突起からの分極化レーザー光散乱信号の使用に限られる従来技術でのシステムに対する改良である。本発明のシステムは、画像化に関して、内因性単色光源に依存しないため、従来技術のものよりも相当に順応性がある。また、他の多くのものを軸索突起散乱信号と同様に測定することができる。例えば、眼の光色素（網膜活動中に白くなる）の範囲内の画像化波長を選択することで、可視スペクトル全体にわたる眼の光学的性質における疾病関連変化を明らかにすることができる。蛍光モードにおいて、網膜を照明する波長および画像化する波長を制御するフィルターは、用いられている電位感受性プローブに適するものが選択される。

【0021】

特に新規的な点は、新しいタイプの網膜内因性信号である。本発明を用いることによって初めて、網膜を540 nmの可視光に露出し、750 nmの赤外線光で測定される網膜の反射率の段階的な増加を示す、数秒にわたって発生する信号が検出される。

【0022】

この信号は、従来は観察されていなかったいくつかの特徴を示すことから、網膜血流力学信号、光散乱信号、および網膜光色素白化に起因する信号とは明らかに異なる。網膜の視覚色素は、赤外線波長では透過性であり、短い照明刺激中ではなくその後に信号が発生するため、信号は、光色素の白化によるものではない。また、これは、従来技術において用いられる光散乱信号よりもはるかに遅く、かつ従来技術において用いられる光散乱信号とは逆の極性を有する。これは、波長特異的（780 nmよりも高い波長では見られない）であるという点においても、光散乱信号とは異なる。最後に、この新規な信号は、網膜微小血管系由来の信号の場合に当てはまる反射率の減少ではなく、増大を示すことから、血流力学的变化によるものではない。

【0023】

この信号は、比較的粗く絡み合った毛細血管床を通る血流の二次調節 (secondary regulation) によらず、代わりに網膜における細胞要素の代謝活性に直接起因するものであるため、上述した血流力学的信号よりも空間解像度が高い。同様に、該信号は、活性化された軸索突起の縦方向に沿って分散され、光刺激の領域における活動中の神経単位細胞体の位置に限定されず、従来技術の光散乱信号よりも空間的に精密な信号でもある。この信号のさらなる利点は、二次元画像化装置で測定可能なことであり、従来技術がそれに制限されるポイント毎の測定を改良する。

【0024】

画像化装置を取り付ける手段を備えた、検眼鏡あるいは眼底カメラのいずれかで構成しうるが、これらに限定されない網膜6の画像化に標準的な光学系装置を用いて、照明光を網膜6上に結像し、網膜から放出／反射される光を画像化装置20上に結像する。

【0025】

画像化装置20は、画像化光学系12の画像化平面に配置された、ビット深が深い（ピクセル当たり10ビット以上）デジタルCCDカメラ（例えば、Dalsa CA-D7-102/T）または他のビット深の深い高解像度画像化装置（例えば、光学画像化イメージャー2001示差ビデオ増幅器に取り付けられたビデオ信号生成CCDカメラ）でありうる。画像化装置20は、コンピューター制御下で、シャッター24で閉じられる。シャッター24は、適宜、機械的または電子工学的なシャッター装置でありうる。デジタル画像取得装置26（例えば、Matrox Pulsar等のフレームグラッパ）は、画像信号を、蓄積および分析のため、装置20からデジタルコンピューター28のメモリに転送するために設けられる。

【0026】

網膜刺激および画像取得の相対的なタイミングは、コンピューター28にタイミングI/Oインターフェースボードを装備することで、またはコンピューターから他の適切なタイミングハードウェアを介して間接的に、制御される。データ取得パラメーターは、コンピューターソフトウェアにより設けられるユーザインターフェースを通して操作者によって確立される。取得された網膜画像は、コンピューターによって蓄積される。網膜画像の分析もまた、コンピューターソフトウェアによって行われる。画像形式での結果は、コンピューターのモニターまたはディスプレイ30上に表示することができ、また、プリントするか、または別の様式で検査に利用できるようにする。

【0027】

本発明によるシステムが蛍光信号モードで用いられる場合には、内因性蛍光が用いられる場合を除き、まず当該網膜を適切な電位感受性プローブで標識しなければならない（注入または他の手段により）。神経単位を画像化するための電位感受性プローブは、従来技術に記載されているが、従来技術におけるプローブの適用は網膜機能障害の診断ではない。

【0028】

コンピューター化されたインターフェースを用いて、使用者は、刺激照明装置

2で照明する刺激ターゲット、および、より一般的な例では、画像化照明装置14で出力する波長を選択する。コンピューターにより、各種シャッター4、16、24の開閉を制御するために用いるタイミングパラメーターも選択される。

【0029】

いくつかの異なる照明タイミングおよび波長パラメーターの任意のものを選択することができる。内因性信号モードにおいて、これらは、当該機能信号の感度の高い波長、機能信号が最も良好に表れる波長、および信号が作成されるスピードに依存する。蛍光信号モードにおいて、濾光パラメーターの選択は、用いられている内因性蛍光物質（例えば、NADH）または電位感受性プローブの吸収および放出特性に依存する。以下は、本発明の範囲を制限しない、本発明の使用例である。

1) 蛍光モードにおいて、刺激照明は、可視ターゲットの短い閃光であり、色素の励起波長で照明された網膜の基準画像を取り込んだ後、および、1つまたは一連のその後の画像をとって、機能信号または電位信号を、生成されるにしたがって記録する前に、行うことができる。

2) 非常に高速な光散乱信号の場合、刺激照明および画像化照明は、短く（数ミリ秒）かつ同時であってもよく、刺激には白色光を用い、画像化には近赤外線から赤外線の光を用いる。

3) 光色素白化も同様に、同時の同じ波長または異なる波長における刺激照明および画像化照明でモニターしうるが、数百ミリ秒から数秒と、より長い時間期間にわたる。

4) よりゆっくりと生成される二次代謝信号は、まず750nm範囲の赤外線光を用いて網膜を画像化してから、網膜を可視光（例えば540nm）で短く（100ミリ秒）照明する一方で、続く3～5秒にわたり750nmにおける網膜の反射率を記録し続けることで、明らかに本発明を用いて初めて、検出されている。

【0030】

刺激が開始されると、刺激シャッター4が開き、光が照明結合光学系、例えばミラー10を通過し、刺激照明および画像化照明が同じ光路になるように、また

は直接画像化光学系12自体に入射できるようにする。画像化照明が開始されると、照明シャッター16が開くとともに、光を画像化光学系12および照明結合光学系すなわちミラー10を通して送る。画像化照明の開始は、刺激照明の開始前後、同時、または交互でありうる。

【0031】

結合された刺激照明および画像化照明の光束は、被検者の眼の網膜6上に結像される。眼からの反射光または蛍光は、網膜画像化光学系すなわちミラー10によって再度捕捉され、画像化装置20を構成する、CCDカメラ等の高解像度二次元画像化装置の画像化平面上に結像される。刺激波長または励起波長を濾光するために、網膜と画像化装置20の間に照明後のフィルター22を適宜配置しうる。

【0032】

画像情報は、必要に応じてカメラ信号をデジタル形式に変換し、このデジタルデータのコンピューターメモリへの配置を制御する画像取得装置26を介して、画像化装置20からコンピューター28に伝送される。画像化装置20による画像取得のタイミングもまた、使用者が決定するパラメーターに基づいて、コンピューター28から制御される。コンピューター28において、画像データをディスクまたは他のデジタル長期保管媒体に蓄積することができる。

【0033】

画像の分析は、詳細においては互いに異なる、異なる経路で進めることができる。取得パラメーターに応じて、1つまたはいくつかの画像を、刺激照明開始前、またはその直後の、画像化波長における網膜の反射率／蛍光を示す基準画像とする。1つ以上の基準画像が取得された場合には、これらを共に平均化して、カメラおよび他のノイズが、照明信全体に対して低い、単一条件ブランク画像を生成することができる。複数の画像取得コマからの画像もまた、平均化しうる。

【0034】

網膜照明刺激中またはその後に取得された他の画像を、応答画像とする。機能信号のサイズは小さいことから、これらの応答画像は、大まかな調べでは、基準画像からのわずかな相違しか見られない。しかし、続いての分析により、それら

に含まれる小さな機能信号が明らかになる。単一条件応答画像は、1つの応答画像から、またはより典型的に、同じセットの波長およびタイミングパラメーターの下でとられたいくつかの個々の応答画像を共に平均化することで、得られる。これらの画像は、1つの記録コマ内からのものであっても、または複数の記録コマから組み合わされたものでもよい。

【0035】

次に、2つの好ましい方法のうち的一方により、示差分析が進められる。単一条件ブランク画像が、単一条件応答画像から差し引かれるか、あるいは単一条件応答画像が単一条件ブランク画像によって除算される。これら数学的演算のいずれかにより、または、それに明らかに関連するもう一方により、網膜の反射率／蛍光画像の変化していないバックグラウンドが除去され、可視刺激に対する網膜の機能的応答が残される。結果得られる画像は、選択的に2つの別の画像間の相違を明らかにすることから、示差画像と呼ばれる。

【0036】

示差画像は、必ずしも、単一条件応答画像および単一条件ブランク画像から得られる必要はない。他の、関連する分析的演算もまた、関連する機能的相違を明らかにしうる。例えば、2つの単一条件応答画像を異なる照明条件下で作成し、それを用いて示差画像を作成してもよい。これは、網膜自体の照明によるものではなく、用いる照明条件に固有の網膜の機能的応答をする部分を明らかにする。これは、画像化照明の効果を、刺激照明の効果から取り除くことができる方法である。

【0037】

以下の例は、この分析ステップを特定のケースに適用したものであり、本発明の使用を制限する意図はない。本発明は、刺激用可視光に露出する前に、赤外線照明（これは、目に見えず、機能的変化を引き起こさない）で網膜を照明しながら一方の画像を取得し、その後にもう一つの画像を取得するようセットしうる。可視光による光の活性化に応答して、網膜の代謝活性が増大することによる（電気的活性または光色素白化が変化した結果生じる）、2つの画像間で発生する変化は、一方の画像を他方から差し引くか、または一方の画像を他方の画像で除算

することで、明らかになる。結果得られる示差画像では、変化していないバックグラウンドが除去されている。代わりに、反射率における機能的変化がないエリアは、特徴がないが、他は、機能信号の符号に応じて、比較的暗くなるか、または明るくなる。

【0038】

バックグラウンドを除去することで、示差画像のダイナミックレンジが低減するため、ここで、前には目に見えなかった機能信号が目に見えるように、再スケーリング（増幅）することができる。網膜領域における0.1%の機能信号における50%の異常な変化は、非示差画像化技術では気付かないが、この方法で容易に検出可能である。

【0039】

なお、分析的な分析手順では、網膜のバックグラウンド反射率の強度に従って機能信号を標準化する利点を有することに留意されたい。結果得られる画像は、反射光における機能的変化の同じ絶対振幅ではなく、同じ強度を反射率における機能的変化の同じパーセントである領域について示すからである。この内部標準化は、網膜自体の異常ではなく、網膜の照明の不均一さに起因しうる機能信号の解釈誤りを回避する助けとなる。あるいは、網膜表面の光学系的不規則性（臨床的に重要）に起因して発生することもあるが、不均一な照明または反射率に感受性であるため、差し引き示差画像化が時に好ましいことがある。

【0040】

最後に、除算または差し引かれた示差画像の画像値が、再スケーリングされて、表示されるため、画像の強度値が、表示装置（モニター、プリンター、または他の画像生成装置でありうる）のダイナミックレンジ全体にわたって拡張される。示差画像の値は、疑似カラー画像またはグレースケール画像として表示しうる。示差画像が、画像を明瞭にするために、フィルターリング、ビニングといった様々な標準形式の対象としてもよく、また、臨床的に関連するパラメーターを抽出するために、さらなる分析を受けてもよいことは明白である。

【0041】

当業者には、本発明は上記説明された実施形態の詳細に制限されず、本発明の

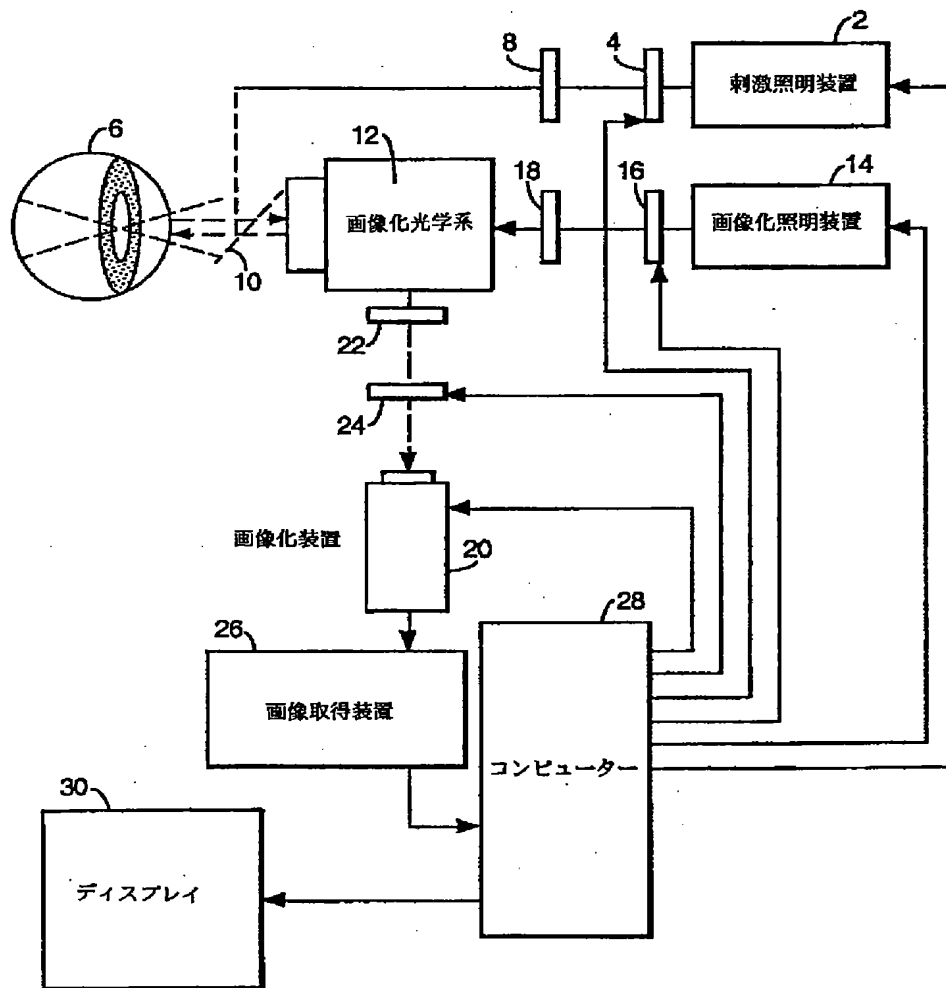
精神または本質的な特性から逸脱せずに、本発明を他の特定の形態で実施しうる
ことが明らかであろう。したがって、本実施形態は、すべての局面において、制
限ではなく説明するものとして考慮されるべきであり、本発明の範囲は、上記説
明ではなく、添付の特許請求の範囲により示され、したがって、特許請求の範囲
の同等の意味および範囲内にあるすべての変更は、特許請求の範囲に包含される
ものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明による網膜機能を非侵襲的に画像化する装置の好ましい実施形態のプロ
ック図である。

【図1】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年8月1日(2000. 8. 1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正内容】

【0003】

眼底写真、例えば、WO92/03086に記載されている蛍光血管造影法、および網膜断層撮影等、現在一般的な眼科診断画像化技術は、網膜機能の状態を直接明らかにするものではない。眼底写真は、例えば、出血、硬質黄色滲出物、「銀色」または「銅色」血管混濁化、「綿花状」白斑、および網膜の浮腫または酸素欠乏による網膜白化に起因する、網膜の静止呈色における異常を検出する。これらは、機能的欠陥と関連しているが、網膜自体の機能的に完全な状態を明らかにするものではなく、また、病変自体が確立された後しばらくたってからでないと明らかにならない場合がある。同様に、フルオレセインおよびインドシアニンググリーン等、注入されるプローブによる、網膜の微小血管網の蛍光標識パターンによる蛍光血管造影は、網膜機能について間接的な情報しか提供しない。蛍光血管造影が直接明らかにするのは、網膜脈管構造における欠陥であり、これは、特定の機能的欠陥に相関するが、特定の機能的欠陥の後に続いて発生することが多い。最後に、網膜断層画像化は、網膜軸索突起数の減少による解剖学的構造の変化を明らかにすることができるが、ここでも、この技術は、網膜自体の機能的に完全な状態に対しては反応を示さない。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正内容】

【0012】

発明の概要

したがって、本発明によれば、標準的な網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであって、網膜を照明する画像化照明装置と、光学的に検出可能な機能的応答信号を誘導する網膜刺激照明装置と、網膜画像化光学系を介して網膜から光を受光する画像化装置と、前記画像化装置から受信した画像をデジタル化して、蓄積する画像取得手段と、該システムの動作を制御するとともに、前記蓄積された画像を処理して、網膜の機能に相当する光学的に検出可能な示差機能応答信号を表すコンピューターによる手段と、を含むシステムが提供される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正内容】

【0013】

本発明は、標準的な網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化する方法であって、安定した光源からの光で網膜を照明するステップと、照明された網膜の画像を画像化し、記録して、基準画像を形成するステップと、光学的に検出可能な機能応答信号の誘導に適した波長を有する光で、網膜を照明するステップと、前記機能応答信号の誘導後または誘導中に、網膜の画像を画像化し、記録するステップと、信号の測定に適した波長を有する光で、網膜を照明するステップと、前記基準画像および応答画像の示差分析を行うステップと、を含み、これらによって前記網膜の標準的な機能に相当する光学的に検出可能な示差機能応答信号を表す方法をさらに提供する。

【手続補正書】

【提出日】平成13年7月16日(2001.7.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 刺激された標準的な網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであって、
前記網膜を照明する画像化照明装置と、
光学的に検出可能な機能的応答信号を誘導する網膜刺激照明装置と、
網膜画像化光学系を介して前記網膜から光を受光する画像化装置と、
該画像化装置から受信した画像をデジタル化して、蓄積する画像取得手段と、
該システムの動作を制御するとともに、前記蓄積された画像を処理して、前記網膜の機能に相当する光学的に検出可能な示差機能的応答信号を表すコンピューターによる手段と、
を含み、

前記画像化照明装置は少なくとも網膜の主要な部分を、少なくとも一つの選択された時間の一つの期間の間に可視光および／または赤外光の選択された波長により照明する手段を含み、

前記網膜刺激照明装置は前記網膜に対して可視光を発信し、および、
前記コンピューターによる手段は、可視光による網膜の照明に基づく網膜における機能的変化をそれらの差異により表す少なくとも二つの画像の記録を可能にするために、選択された時間の一つの期間の網膜刺激照明装置の活性化の前に画像化照明装置の操作を開始する、
ことを特徴とするシステム。

【請求項2】 前記刺激照明装置と前記網膜間の光路に配置されるフィルターをさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項3】 前記画像化装置に衝突して刺激照明装置に生じる光を妨げる一方、前記網膜刺激照明および前記画像化照明を部分的に共通する光路を通して前記網膜に衝突させる照明結合光学系をさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項4】 前記コンピューターによる手段の出力装置に接続されるディスプレイをさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項5】 前記刺激照明装置および／または前記画像化照明装置はそれぞれ、前記網膜の照明の制御を行うシャッターを含む、請求項1記載のシステム。

【請求項6】 刺激された標準的な網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化する方法であって、

安定した光源からの可視光および／または赤外光の選択された波長により、少なくとも網膜の主要な部分を照明するステップと、

照明された前記網膜の画像を画像化し、記録して、基準画像を形成するステップと、

光学的に検出可能な機能的応答信号の誘導に適した波長を有する光で、前記網膜部分を照明するステップと、

前記機能的応答信号の誘導後または誘導中に、前記網膜の画像を画像化し、記録するステップと、

前記基準画像および応答画像の示差分析を行うステップと、
を含み、これらによって前記網膜の標準的な機能に相当する光学的に検出可能な示差機能的応答信号を表す、ことを特徴とする方法。

【請求項7】 複数の基準画像を取得するステップと、

該複数の画像の少なくともいくつかを平均化して、単一条件ブランク画像を形成するステップと、

をさらに含む、請求項6記載の方法。

【請求項8】 複数の応答画像を取得するステップと、

該複数の画像の少なくともいくつかを平均化して、単一条件応答画像を形成するステップと、

を含む、請求項6記載の方法。

【請求項9】 前記単一条件ブランク画像および前記単一条件応答画像は、示差分析を受けて、示差画像を生成する、請求項7および8記載の方法。

【請求項10】 前記網膜を電位感受性プローブとしての役割を果たす蛍光化合物で標識するステップをさらに含む、請求項6記載の方法。

【請求項11】 前記網膜における反射率の変化、または内因性または外因性の蛍光の変化の記録に適した可視および／または赤外の波長で、前記網膜を照明するステップをさらに含む、請求項10記載の方法。

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年11月10日(2001.11.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 刺激された標準的な網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであって、
前記網膜を照明する画像化照明装置と、
光学的に検出可能な機能的応答信号を誘導する網膜刺激照明装置と、
網膜画像化光学系を介して前記網膜から光を受光する画像化装置と、
該画像化装置から受信した画像をデジタル化して、蓄積する画像取得手段と、
該システムの動作を制御するとともに、前記蓄積された画像を処理して、前記網膜の機能に相当する光学的に検出可能な示差機能的応答信号を表すコンピューターによる手段と、
を含み、

前記画像化照明装置は少なくとも網膜の主要な部分を、少なくとも一つの選択された時間の一つの期間の間に可視光および／または赤外光の選択された波長により照明する手段を含み、

前記網膜刺激照明装置は前記網膜に対して可視光を発信し、および、
前記コンピューターによる手段は、可視光による網膜の照明に基づく網膜における機能的変化をそれらの差異により表す少なくとも二つの画像の記録を可能にするために、選択された時間の一つの期間の網膜刺激照明装置の活性化の前に画像化照明装置の操作を開始する、
ことを特徴とするシステム。

【請求項3】 前記画像化装置に衝突して刺激照明装置に生じる光を妨げる一方、前記網膜刺激照明および前記画像化照明を部分的に共通する光路を通して

前記網膜に衝突させる照明結合光学系をさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項6】 刺激された標準的な網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化する方法であって、

安定した光源からの可視光および／または赤外光の選択された波長により、少なくとも網膜の主要な部分を照明するステップと、

照明された前記網膜の画像を画像化し、記録して、基準画像を形成するステップと、

光学的に検出可能な機能的応答信号の誘導に適した波長を有する光で、前記網膜部分を照明するステップと、

前記機能的応答信号の誘導後または誘導中に、前記網膜の画像を画像化し、記録するステップと、

前記基準画像および応答画像の示差分析を行うステップと、
を含み、これらによって前記網膜の標準的な機能に相当する光学的に検出可能な示差機能的応答信号を表す、ことを特徴とする方法。

【請求項11】 前記網膜における反射率の変化、または内因性または外因性の蛍光の変化の記録に適した可視および／または赤外の波長で、前記網膜を照明するステップをさらに含む、請求項10記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IL 99/00418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B3/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 485 229 A (HARE WILLIAM A) 16 January 1996 (1996-01-16) cited in the application column 3, line 20 -column 4, line 43	1,2,4-6
A	FRANCOIS C. DELORI: "Spectrophotometer for noninvasive measurement of intrinsic fluorescence and reflectance of the ocular fundus" APPLIED OPTICS, vol. 33, no. 31, 1 November 1994 (1994-11-01), pages 7439-7452, XP000477977 section "2. Fundus Spectrophotometer" -/-	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 November 1999		Date of mailing of the international search report 16/11/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 PH Rijswijk Tel: (+31-70) 840-2240, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IL 99/00418

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 92 03086 A (UNIV DREKEL) 5 March 1992 (1992-03-05) page 22, line 15 -page 23, line 12 page 11, line 20 - line 24 page 15, line 19 -page 16, line 6 page 17, line 20 -page 18, line 3 page 20, line 18 -page 21, line 5</p>	1,2,4-5
A	<p>S. DESHPANDE ET AL.: "Study of Retinal Dystrophy in RCS Rats: a Comparison of Mg-ATP Dependent Light Scattering Activity and ERG b-wave" VISION RESEARCH, vol. 32, no. 3, 1992, pages 425-432, XPO02121184 sections "Description of light scattering apparatus", "Acquisition of a light scattering signal" and "Light scattering study"</p>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/IL 99/00418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5485229 A	16-01-1996	NONE	
WD 9203086 A	05-03-1992	US 5186173 A	16-02-1993
		CA 2088587 A	15-02-1992
		EP 0543896 A	02-06-1993
		JP 6503487 T	21-04-1994

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 5B057 AA07 BA02 CA08 CA12 CA16

CH11